

Health Technology Assessment in Epilepsy: Economic Evaluations and Preference Studies

Citation for published version (APA):

de Kinderen, R. J. A. (2015). *Health Technology Assessment in Epilepsy: Economic Evaluations and Preference Studies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/dis.20150522rk>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150522rk](https://doi.org/10.26481/dis.20150522rk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

10

Summary

Summary

Over the past decades, health care expenditure has been increasing rapidly in the Netherlands. Important cost drivers are the development and implementation of new, expensive medical interventions, intensification of treatment and care and rising cost prices. Since reducing health spending is high on the political agenda, policy makers are interested in the relative effectiveness and efficiency of medical interventions to support optimal priority-setting. Health Technology Assessment (HTA) is a field of research that aims to inform health policy makers in these decisions by examining the medical, economic, social and ethical implications of (medical) interventions. This thesis reports on HTA issues by focusing on several (methodological) challenges in the field of epilepsy and evaluating the cost-effectiveness of the ketogenic diet and the vagus nerve stimulator for children and adolescents with intractable epilepsy.

Chapter 1 provides some background information on HTA research and epilepsy. Epilepsy is a neurological disease characterized by epileptic seizures. Epilepsy is usually treated with daily antiepileptic drugs (AEDs) and in some cases the ketogenic diet (KD) or the nervus vagus stimulator (VNS) may be required. HTA is a multi-disciplinary field of policy analysis that studies new interventions. The objective is to provide a bridge between the world of research and the world of decision-making. This chapter reports, furthermore, on the challenges of HTA research in the field of epilepsy, addresses the research questions and gives an overview of the thesis.

Chapter 2 reports a study exploring the preference values (utilities) assigned to epilepsy health states by the general public. It demonstrated that seizure severity had a larger negative influence on quality of life (QoL) than seizure frequency and side-effects. QoL is a very important outcome measure, not only for patients, but also as an input for cost-utility analyses. However, the essential utilities are not always available. This study delivers a practical utility-function for transforming clinically relevant epilepsy outcome measures into utility estimates.

Chapter 3 describes a discrete choice experiment (DCE), which explores patient's preferences towards epilepsy diagnostics (e.g. EEG and MEG). Respondents were asked to make a series of binary choices between two methods used in epilepsy diagnostics, based on different attributes and levels. The study showed that MEG is not necessarily more patient-friendly than a routine EEG in primary diagnostics. Additionally, it was concluded that patients have a strong preference for long-term 24-hours EEG over EEG after sleep deprivation.

Chapter 4 reports a study exploring the economic burden of common AED-related side-effects. Although AEDs are, in most patients, very effective in reducing the frequency of seizures, they are often accompanied by (subjective) side-effects. The study showed that the overall societal costs are estimated to be €20,751 per patient per year, of which approximately 20% was related to health care costs. These results suggest that it is an important cost factor which should be considered in the overall assessment of the economic impact of pharmacotherapy.

Chapter 5 presents a systematic review of existing economic evaluations of interventions for the treatment of intractable epilepsy. It demonstrates that the number of economic evaluations in this field is rather small and that the comparison between studies is hampered due to differences in study design and reported outcome measures. Furthermore, methodological quality of the studies shows several weaknesses, including insufficient reporting of essential study details and limited adherence to good practice guidelines. These shortcomings in the existing evidence impede efficient resource allocation epilepsy related health care.

Chapter 6 describes the study design of the so-called KOEK-study (*KOsten Effectiviteit Ketogeen diet*). A randomized controlled trial (RCT) is used to explore the cost-effectiveness of the KD compared with care as usual (CAU) in children and adolescents with intractable epilepsy. A trial-based and model-based economic evaluation, looking from a societal perspective at the cost-effectiveness and cost-utility is embedded in this RCT.

Chapter 7 reports on the interim outcomes of the KOEK-study. The KD reduces seizure frequency with $\geq 50\%$ in 50% of the patients. The study showed that over a period of 4 months, the KD is a cost-effective treatment option when looking at the cost per responder. However, no benefits in terms of Quality Adjusted Life Years (QALYs) were measured and therefore, the cost per QALY rise high above any acceptable ceiling ratio (i.e. unfavorable cost-utility ratio).

Chapter 8 presents a Markov model in which the costs and effects of the KD and VNS are compared with CAU at 12-months and 5-year follow-up. The results suggest that the KD is cost-effective compared with VNS after 12 months. At 5 years, however, VNS is cost-effective compared with KD. Compared to CAU, neither KD nor VNS are cost-effective options, they are both more effective but also (much) more expensive at a ceiling ratio of €50,000 per QALY.

Chapter 9 discusses the overall findings of the research described in this thesis. Furthermore it addresses some discussion themes related to HTA research in the field of epilepsy and provides recommendations for further research. More research is required in order to investigate the validity and reliability of other potential

preference-based generic QoL instruments suitable for epilepsy research. Finally, it is recommended that patient preferences in epilepsy, related to diagnostics, treatment, outcomes and side-effects, are investigated. Knowledge about (patient) preferences will be informative for policy-makers, clinicians and researchers and will stimulate shared and evidence-based decision-making.



11

Samenvatting

Samenvatting

Gedurende de laatste decennia zijn in Nederland, de gezondheidszorg uitgaves in een rap tempo gegroeid. Belangrijke kostdrijvers zijn de ontwikkelingen en implementatie van nieuwe, dure medische interventies, intensiveren van behandelingen en stijgende kostprijzen. Aangezien het drukken van deze stijgende uitgaves een belangrijk punt is op de politieke agenda, zijn beleidsmakers geïnteresseerd in de relatieve effectiviteit en efficiëntie van medische interventies om zo optimaal prioriteiten te kunnen stellen. *Health Technology Assessment* (HTA) is een onderzoeksveld dat beleidsmakers informeert in beslissingen door de medische, economische, sociale en ethische implicaties van (medische) interventies te onderzoeken. Dit proefschrift rapporteert over HTA gerelateerde (methodologische) uitdagingen en evalueert de kosteneffectiviteit van het ketogeen dieet (KD) en de nervus vagus stimulator (NVS) voor kinderen en adolescenten met resistente epilepsie.

Hoofdstuk 1 geeft wat meer achtergrondinformatie over HTA onderzoek en epilepsie. Epilepsie is een neurologische ziekte gekenmerkt door epileptische aanvallen. Epilepsie wordt gewoonlijk behandeld met dagelijkse antiepileptica (AEDs) en in sommige gevallen met het KD of de NVS. HTA is een multidisciplinair gebied van beleidsanalyse dat nieuwe interventies bestudeert. Het doel van HTA onderzoek is om een brug te slaan tussen de wereld van de wetenschap en die van de besluitvorming. Dit hoofdstuk rapporteert verder over de uitdagingen van HTA onderzoek in het veld van de epilepsie, het richt zich op de onderzoeksvragen en geeft een overzicht van het proefschrift.

Hoofdstuk 2 rapporteert een studie over de preferentie waarden (utiliteiten) die zijn toegewezen aan epilepsie gerelateerde gezondheidstoestanden. Dit onderzoek toont aan dat de ernst van de aanvallen een grotere negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven dan de frequentie van aanvallen en bijwerkingen door AEDs. Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat, niet alleen voor patiënten, maar ook als input voor kostenutiliteit analyses. Echter, de essentiële utiliteiten zijn niet altijd beschikbaar. Deze studie levert een praktische formule voor het omrekenen van klinische relevante epilepsie uitkomstmaten naar utiliteiten.

Hoofdstuk 3 beschrijft een discreet keuze-experiment, wat de patiënt voorkeuren onderzoekt betreffende epilepsie diagnostiek (zoals EEG en MEG). Respondenten werd gevraagd een reeks binaire keuzes te maken gebaseerd op verschillende eigenschappen van de diagnostische testen. De studie toonde aan dat MEG niet perse patiëntvriendelijker is dan een routine EEG in primaire diagnostiek. Daarnaast werd geconcludeerd dat patiënten een sterke voorkeur hebben voor 24-uur EEG boven EEG na slaapdeprivatie.

Hoofdstuk 4 beschrijft een onderzoek naar de economische last van AED-gerelateerde bijwerkingen. Ook al zijn AEDs veelal erg effectief in de behandeling van epileptische aanvallen, gaan ze vaak gepaard met (subjectieve) bijwerkingen. Deze studie laat zien dat de gemiddelde maatschappelijke kosten €20,751 per patiënt per jaar, waarvan ongeveer 20% gerelateerd was aan gezondheidszorg kosten. Deze resultaten suggereren dat de kosten van bijwerkingen een belangrijke kostenpost is die meegenomen zou moeten worden in de gehele schatting van de economische impact van farmacotherapie.

Hoofdstuk 5 presenteert een systematische review van bestaande economische evaluaties van interventies voor de behandeling van resistente epilepsie. Het toont aan dat het aantal economische op dit gebied vrij klein is en dat de vergelijking tussen studies wordt bemoeilijkt door verschillen in onderzoeksopzet en gebruikte meetinstrumenten. Bovendien toont de methodologische kwaliteit van de studies diverse zwakke punten, waaronder onvoldoende rapportage van belangrijke studie details en een beperkte naleving van de bestaande richtlijnen. Deze tekortkomingen in de bestaande literatuur belemmert een efficiënte en doelmatige toewijzing van middelen binnen de epilepsie gerelateerde gezondheidszorg.

Hoofdstuk 6 beschrijft de studie opzet van de zogenoemde KOEK-studie (KOnst Effectiviteit Ketogeen dieet). Een gerandomiseerde gecontroleerde studie opzet is gebruikt om de kosteneffectiviteit van het KD te vergelijken met de gebruikelijke zorg in kinderen en adolescenten met resistente epilepsie. Een *trial-based* en een *model-based* economische evaluatie wordt uitgevoerd, waar vanuit een maatschappelijk perspectief naar de kosteneffectiviteit en kostenutiliteit wordt gekeken.

Hoofdstuk 7 rapporteert de interim resultaten van de KOEK-studie. Het KD reduceert het aantal aanvallen met meer dan >50% in 50% van de patiënten. De studie laat zien dat over een periode van 4 maanden, het KD een kosteneffectieve behandeling is wanneer er gekeken wordt naar de kosten per responder. Echter, er zijn geen verbeteringen te vinden in kwaliteit van leven en daarom rijzen de kosten per QALY ver boven elke plafond ratio, dit resulteert in een onwenselijke kosten per QALY ratio.

Hoofdstuk 8 presenteert een Markov modelstudie waarin kosten en effecten van het KD en de NVS worden vergeleken met gebruikelijke zorg op 12 maanden en na 5 jaar follow-up. De resultaten suggereren dat het KD is kosteneffectief wanneer deze wordt vergeleken met NVS na 12 maanden. Echter, na 5 jaar, is NVS kosteneffectief vergeleken met KD. Wanneer de behandelopties worden vergeleken met gebruikelijke zorg, zijn deze beide niet kosteneffectief; de behandelopties zijn effectiever en veel duurder, wat wederom resulteert in onwenselijke kosten per QALY ratio's.

Hoofdstuk 9 bediscussieert de bevindingen zoals beschreven in dit proefschrift. Het adresseert een aantal discussie thema's gerelateerd aan HTA onderzoek in het veld van de epilepsie en geeft wat aanbevelingen voor vervolgonderzoek. Meer onderzoek is nodig om de validiteit en betrouwbaarheid van andere potentiële voorkeurs-gebaseerde generieke kwaliteit van leven instrumenten te onderzoeken. Verder is het aanbevolen om patiënten voorkeuren gerelateerd aan diagnostiek, behandeling, uitkomstmaten en bijwerkingen onderzocht worden. Kennis over voorkeuren kan zeer informatief zijn voor beleidsmakers, artsen en onderzoekers en zal wetenschappelijk onderbouwde besluitvorming stimuleren.